

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Diplôme d'Université)

PAR

SAPIRO Rachel-Tëlia

Née le 8 Avril 1910 à Troki (Lithuanie)

Réactions thermiques au cours du traitement arsenical

Président : M. GOUGEROT

Professeur de Clinique de Dermatologie et syphiligraphie

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Chez Victor DEGRANGE

91, rue de Seine

PARIS (6°)

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Diplôme d'Université)

PAR

SAPIRO Rachel-Tëlia

Née le 8 Avril 1910 à Troki (Lithuanie)

Réactions thermiques au cours du traitement arsenical

Président : M. GOUGEROT

Professeur de Clinique de Dermatologie et syphiligraphie

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Chez Victor DEGRANGE

91, rue de Seine

PARIS (6°)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAM.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK

LEIDEN.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MELINE	Pathologie chirurgicale.
ARIÉTY	Pathologie médicale.
ÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
ERNARD (Et.).	Pathologie médicale.
ESANÇON (J.) .	Hydrologie.
OULIN	Pathologie médicale.
ULLIARD	Histologie.
ATHALA	Pathologie médicale.
HEVALLIER ..	Pathologie médicale.
OSTE	Pathologie médicale.
OGNON	Physique.
EY	Urologie.
UNK	Pathologie chirurgicale.
ALLIARD	Parasitologie.
ASTINEL	Bactériologie.
E GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
AYET	Physiologie.
E GENNES	Pathologie médicale.
IROUD	Histologie.
AGUENAU	Pathologie médicale.
ALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
ZARD	Pharmacologie.
UGUENIN	Anatomie pathologique.
DANNON	Hygiène.
ACOMME	Obstétrique.
ANTUÉJOUL ..	Obstétrique.

MM

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEZ	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GLAVE	Pathologie chirurgicale.
USQUET	Pharmacologie.
HAILLEY-BERT	Physiologie.
DÉNIOT	Obstétrique.

MM.

HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Obstétrique.
VAUDESCAL ...	Pathologie chirurgicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..
AUBERTIN
BRULÉ
CHABROL
DONZELOT
DUVOIR
LIAN
PASTEUR - VAL-
LERY-RADOT .
SÉZARY

Clinique médicale.

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
GATELLIER ..
MOURE
QUENU
VELTER

Clinique chirurgicale.

MM.

ECALLE
METZGER

Clinique obstétricale

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Bien faible témoignage de ma
reconnaissance, et de ma pro-
fonde affection.*

A MA SOEUR, A MES FRÈRES

A MES BELLES-SOEURS ET A MON BEAU-FRÈRE

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique de Dermatologie
et Syphiligraphie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

Hommages respectueux

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse, nous lui exprimons
notre gratitude et notre vive
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOLINE

Ancien interne des Hôpitaux
Ancien chef de Clinique
Assistant de consultation à l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a guidé dans notre
travail par ses précieux conseils,
en hommage et témoignage de
notre vive gratitude.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

INTRODUCTION

Un des principaux problèmes qui se posent aux dermatologistes est la lutte contre la syphilis.

La question la plus importante serait d'arrêter la propagation de la maladie.

Le meilleur médicament dont nous disposons demeure l'arsénobenzène, il semble au moins difficile de s'en passer actuellement.

Or les accidents graves, les cas de mort consécutifs à son emploi sont encore trop nombreux.

On a tenté d'éviter ces accidents par des injections croissantes et espacées, pensant par l'emploi de petites doses initial éprouver la sensibilité du sujet.

Les études que M. TZANCK poursuit depuis longtemps sur la chimithérapie arsenicale, l'ont conduit à admettre que la majorité des accidents observés sont des phénomènes de sensibilisation.

Il semble que l'emploi des petites doses initiales est capable de provoquer par sensibilisation plus d'accidents qu'il n'en peut éviter.

Ces constatations ont amené M. TZANCK et ses élèves à essayer une technique thérapeutique qui consiste à administrer des doses massives de novarsénobenzène en instillation intra-veineuse goutte à goutte.

Sous l'influence de ce traitement on observe la disparition clinique du tréponème dans les éléments éruptifs et

la cicatrisation de ces éléments, dans le minimum de temps.

Ces faits constituent manifestement un progrès et permettent l'espoir d'une prophylaxie plus efficace de la maladie.

Cependant on a constaté dans de nombreux cas des réactions fébriles. Ces réactions qui peuvent s'observer au cours de tout traitement arsenical posent plusieurs problèmes.

Nous nous proposons dans cette thèse d'étudier la signification des courbes thermiques des malades soumis au traitement arsenical en utilisant les observations de malades soignés par le traitement arsenical massif dans le service du Docteur TZANCK à Saint-Louis. La fièvre est d'ailleurs d'observation courante dans le traitement progressif classique. Certains auteurs en font un test de nocivité du traitement.

Nous envisageons les diverses possibilités.

1° *Fièvre médicamenteuse.*

a) fièvre toxique due à une action propre de la substance injectée.

b) fièvre réactionnelle due aux réactions individuelles des sujets au traitement (intolérance).

2° *Fièvre biotropique*, c'est-à-dire due à une exaltation de la virulence microbienne.

3° *Fièvre épiphénomène*, due au mode, au rythme ou à la voie d'injection.

HISTORIQUE

POLLITZER en Amérique a été le premier à pratiquer les injections massives d'arsénobenzène.

En France, M. Paul CHEVALIER applique la méthode de POLLITZER à ses malades suivant une technique bien définie.

Le malade est hospitalisé et à la diète lactée exclusive pendant la durée du traitement qui est de trois jours.

Chaque jour le malade reçoit une injection intra-veineuse de 0,90 centigrammes de Novar. L'injection est poussée lentement. La dose globale est donc de 2 gr. 70.

Les premiers essais d'injections intra-veineuses continues datent, d'après HAYEM, de l'épidémie de choléra qui s'abattit sur l'Europe de 1830 à 1832.

La méthode tomba presque dans l'oubli jusqu'au moment où HAYEM, à propos d'une nouvelle épidémie (juillet 1884), reprit l'étude clinique et expérimentale des injections continues et prolongées.

MM. BAUDOIN et BÉNARD ont montré tout l'intérêt de cette technique dans les circonstances les plus variées.

La tentative expérimentale la plus intéressante pour prouver le rôle nocif de la rapidité d'injection est celle de HIRSCHFELD, HYMAN et WAGNER.

Ces auteurs estiment qu'un grand nombre d'accidents consécutifs aux injections intra-veineuses représentent simplement l'effet de l'introduction rapide du produit

dans le sang, ils ont proposé d'appeler ces accidents d'un terme imagé « speed shock » choc de vitesse.

Leurs travaux ont bien mis en évidence l'intérêt qui s'attache à l'introduction lente des substances actives. Il existe une grosse différence entre la posologie des médicaments introduits rapidement dans l'organisme et celle qui convient aux injections continues des mêmes médicaments.

C'est ainsi que le novarsénobenzène peut être toléré par l'organisme à des doses très supérieures à celles qui sont employées couramment.

En Amérique, CHAGRIN, LEIFER et HYMAN ont traité les malades atteints de syphilis primaire ou secondaire par des doses massives de novarsénobenzène extrêmement dilué en injections prolongées d'une durée de 15 heures.

Indépendamment de ces auteurs, M. TZANCK a mis au point une méthode d'arsénothérapie massive intra-veineuse par instillation goutte à goutte dans laquelle la durée d'injection demeure fort longue mais sans atteindre des chiffres si élevés. Par contre, les doses de novarsénobenzène sont plutôt plus fortes que celles employées par les auteurs américains.

TECHNIQUE ET INDICATIONS DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE MASSIVE INTRA-VEINEUSE PAR INSTILLATION GOUTTE A GOUTTE

A. — TECHNIQUE

Les malades sont hospitalisés.

On fait, dès l'entrée, un examen général minutieux : prise de tension artérielle et examen d'urine répétés avant et après chaque instillation.

Une première série de malades ont été traités de la manière suivante.

La durée du traitement est de trois jours. On injecte 1 gr. 50 de novarsénobenzène par jour. La dose totale est de 4 gr. 50.

Une deuxième série de malades reçoivent en goutte à goutte seulement 0 gr. 75 de novarsénobenzène par jour pendant trois jours, puis après un repos de 2-3 jours, une nouvelle série de trois injections de 0 gr. 75 chacune, soit en tout six fois 0 gr. 75 constituant une dose globale de 4 gr. 50 de novarsénobenzène.

Il paraît important de ne pas dépasser ce chiffre au-dessus duquel la fréquence des polynévrites paraît augmenter rapidement.

Les malades reçoivent les injections à jeun et couchés. Il est sans inconvénient de leur donner à la fin de la journée un repas léger, qu'ils réclament tous.

L'injection est faite à l'aide d'une aiguille à injection

intra-veineuse ordinaire de calibre fort (ou d'une aiguille trocart) dans une veine de l'avant-bras en un point situé de préférence au-dessous du pli du coude, de façon à permettre une certaine liberté des mouvements de l'articulation.

Ce point de détail est important puisque le goutte à goutte durera 3 à 5 heures. L'aiguille est reliée au récipient qui contient le produit par un caoutchouc souple que l'on fixe à la peau de l'avant-bras par une bande souple de tissu adhésif.

Ce tuyau baigne dans l'eau chaude sur la dernière partie de son parcours, de façon que le liquide arrive dans la veine à une température voisine de 37°.

Le novarsénobenzène est dissous dans 150 centimètres cubes d'eau et injecté strictement goutte à goutte au rythme maxima de 1 cm³ de novarsénobenzène par minute. Ce résultat est facilement obtenu grâce au petit appareil de MURPHY, dont le réglage est aisé.

On pourrait utiliser l'appareil d'HENRY et JOLVELET, mis au point par MM. BAUDOUIN et BÉNARD, qui permet un réglage rigoureusement précis de la dose injectée. Cette rigueur a surtout des applications d'ordre scientifique, elle n'est pas indispensable en clinique.

B. — INDICATIONS

L'arsénothérapie massive est surtout indiquée :

a) dans la syphilis active et chez les porteurs de lésions contagieuses dont on assure ainsi la stérilisation des lésions dans le minimum de temps.

De plus, une syphilis jeune traitée méthodiquement et régulièrement à ses débuts ne résiste que très exceptionnellement au novarsénobenzène.

b) dans la syphilis résistante. Celle-ci ne s'observe guère que chez des malades n'ayant été traités que tardivement ou irrégulièrement ou à doses trop petites.

C. — CHOIX DES MALADES

Age. — Il faut *à priori* éviter de soumettre à ce traitement intensif des sujets trop âgés (au-dessus de 60 ans). Mais des sujets déjà âgés et d'apparence générale médiocre l'ont admirablement supporté.

Sexe. — Il est indifférent : hommes et femmes ont supporté les mêmes doses dans des conditions identiques.

Le poids même n'a pas paru exigé, sauf dans les cas extrêmes, de modification des doses.

Un examen général minutieux s'impose. *A priori*, les tares hépatiques et rénales contre-indiquent le traitement. L'expérience a montré que c'était là une bonne règle de prudence, mais nullement absolue (Observation n° 8).

Le traitement est également contre-indiqué chez les cardiaques, cachectiques et hémogéniques.

EFFETS SUR LA SYPHILIS

Les lésions se flétrissent avec une promptitude extrême.

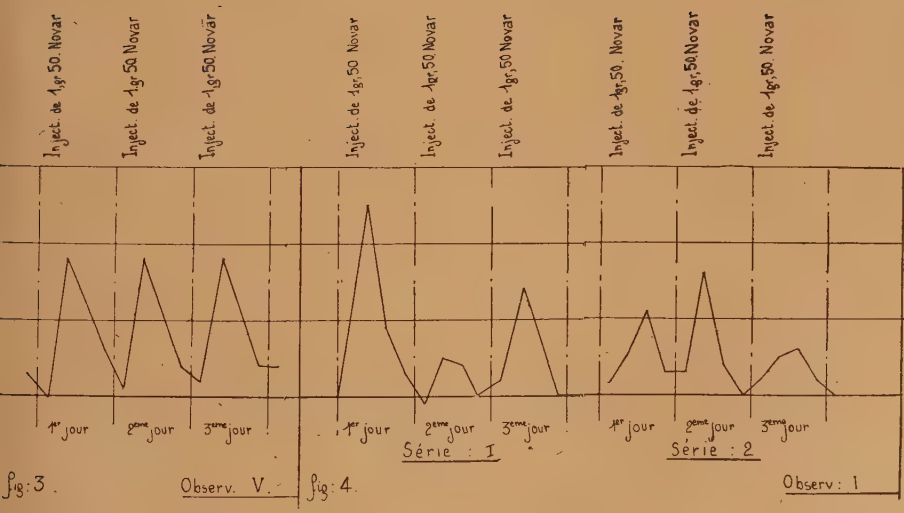
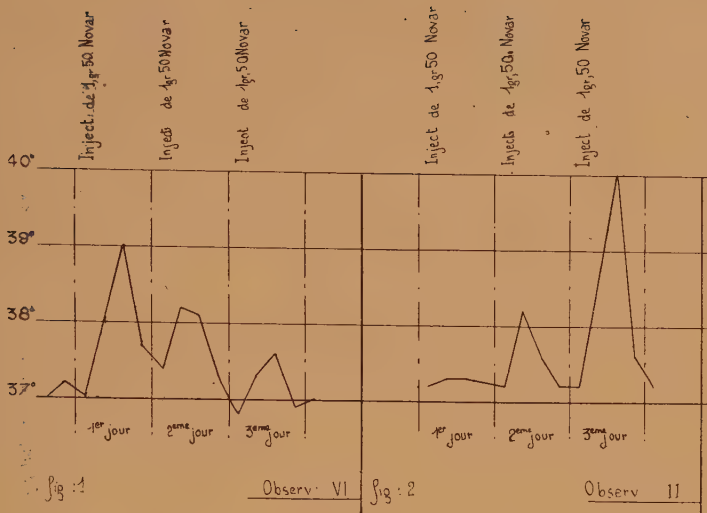
L'accident initial est épidermisé en sept à huit jours. Son induration persiste un peu plus longtemps.

L'examen à l'ultra-microscope devient constamment négatif dès le lendemain de la première injection. Les syphilides maculo-papuleuses disparaissent dans des délais notablement plus courts qu'avec des méthodes thérapeutiques habituelles, mais surtout les plaques muqueuses et les syphilides papulo-érosives, les syphilides bouton-neuses, disparaissent avec une étonnante rapidité.

Cette cicatrisation rapide des lésions contagieuses cutanées ou muqueuses évite la dissémination du tréponème.

Le bref délai du traitement fait accepter plus aisément l'hospitalisation par des malades.

Ces faits sont très importants pour la prophylaxie de la syphilis.



INCIDENTS ET ACCIDENTS

A. — *HORS LA FIÈVRE*

En général, durant l'injection les malades ne sont nullement incommodés, certains lisent, d'autres dorment.

Parfois existent de légères réactions immédiates.

Quelques malades se sont plaints de céphalée légère, d'autres de coliques ou de diarrhée.

Fait remarquable, ces incidents ne coexistent souvent pas et tel qui se plaint de la tête n'a pas de troubles digestifs et réciproquement.

Certains malades présentent des frissons. Ces frissons ne doivent pas faire interrompre l'injection, car ils ne sont pas suivis de complications.

Nous n'avons pas observé de crises nitritoides.

Très exceptionnellement les malades ont présenté des réactions plus graves : céphalée vive, agitation, vomissements.

Il a suffi d'arrêter le traitement pour que tout rentre dans l'ordre.

Les réactions immédiates ne sont pas complètement évitées par le traitement, ainsi que nous l'avons observé six fois, elles ont consisté en un exanthème du sixième jour, non prurigineux, fébrile qui a disparu en 48 heures.

Toutes ont été bénignes.

Un cas d'apoplexie séreuse mortelle est survenue après la deuxième injection de novar (observation)

L'apoplexie séreuse semble malheureusement inévitable quel que soit le mode de traitement arsénobenzolique employé.

Cette observation ne diffère point des cas d'apoplexie séreuse déjà connus.

B. — LA FIEVRE

Parmi les réactions qui surviennent au cours du traitement arsenical massif, la réaction thermique se présente comme un signe objectif dont l'étude est facile chez des malades surveillés de près.

Sur 200 malades traités dans le service de M. TZANCK à l'hôpital Saint-Louis, par l'arsénothérapie massive en instillation goutte à goutte, nous avons constaté dans 130 cas des élévations thermiques à 38° et au-dessus.

C'est surtout dans les trois premières heures après l'injection qu'on constate l'élévation thermique.

Les courbes thermiques présentent plusieurs formes

1. — Une seule réaction thermique se montre après la première injection.

La température reste normale au cours des deux injections suivantes.

2. — *Forme descendante* (Fig. 1).

La température descend au fur et à mesure des injections.

Forte élévation thermique à la première injection. A la seconde injection, la température est moins élevée.

La courbe thermique de la troisième injection se présente sous plusieurs aspects.

a) elle est égale à la courbe thermique de la seconde injection.

b) la température est plus basse que celle de la seconde injection, mais pas normale.

c) la température est normale.

3. — *Forme ascendante* (Fig. 2).

La température monte avec le nombre d'injections. Cette hyperthermie présente deux types différents :

a) la température monte avec chaque injection.

b) la température est normale au cours de la première et de la seconde injection, mais s'élève brusquement à la troisième.

4. — *Forme avec fièvre en plateau* (Fig. 3).

Quelquefois l'élévation thermique est identique au cours des trois injections.

5. — *Formes irrégulières* (Fig. 4).

de deux types :

a) température normale à la première injection, hyperthermie à la seconde et baisse de la température à la troisième injection ;

b) hyperthermie élevée à la première injection, abaissement à la seconde et réascension à la troisième injection.

Il faut insister sur le fait que, en général, la fièvre ne

se prolonge que très rarement au-delà de la sixième heure après l'injection médicamenteuse.

L'anarchie des formes des courbes thermiques ne permet pas d'établir de lois, puisque les types que nous avons décrits sont en réalité de fréquences comparables.

La fréquence des courbes thermiques élevées est difficile à attribuer à une forme bien définie de la syphilis.

On l'observe dans n'importe quelle forme de la syphilis, avec une légère prédominance dans la syphilis secondaire.

Ces élévations thermiques ne sont que rarement accompagnées d'autres manifestations cliniques.

Les courbes thermiques même très élevées sont observées en l'absence de tout signe toxique.

La réaction d'Herxheimer ne s'observe que rarement.

LA FIÈVRE DANS LES INJECTIONS MASSIVES NON ARSENICALES

Des réactions thermiques analogues ont été observées au cours d'injections goutte à goutte avec d'autres substances que le novarsénobenzène et particulièrement avec

le sérum glucosé,
le sérum chloruré,
l'adrénaline.

Sérum glucosé. — En administrant du sérum glucosé hypertonique à 20 % avec un goutte à goutte, on observe chez un certain nombre des sujets, dans les premières heures après l'injection, des frissons, des troubles digestifs et des poussées de fièvre de 39° et 39°5.

Ces incidents s'amendent vite et disparaissent le lendemain de l'injection. (*Thèse de SALLET*).

Sérum chloruré. — Les mêmes accidents thermiques s'observent avec le sérum chloruré en injections continues, quelle que soit la voie d'injection.

La statistique de HYMAN et TOURROFF montre la grande fréquence des courbes thermiques élevées au cours d'injections continues intra-veineuses.

Ces réactions thermiques sont très souvent accompagnées de frissons et de céphalées.

Des cas de mort subite ont été notés. Un malade opéré

de cancer du rectum supporte très bien la première injection continue, 15 jours plus tard, une violente diarrhée fit reprendre l'injection. La mort survient au bout de 4 heures. L'autopsie ne donne pas la raison du décès.

Les chirurgiens ont constaté des réactions thermiques analogues au cours des instillations goutte à goutte rectales du sérum. Ces réactions thermiques s'accompagnent d'accélération du pouls et de pâleur de la face.

Adrénaline. — Au cours des injections continues intraveineuses goutte à goutte d'un milligramme d'adrénaline dans 100 cm³ de sérum, divers incidents ont été notés. Ils consistent le plus souvent en ascensions thermiques importantes de 38°4-39°, en vomissements, palpitations, céphalée, pâleur, frissons, bouffées de chaleur.

La fièvre, comme les autres accidents, rétrocede en quelques heures.

Les injections goutte à goutte de lobe postérieur d'hypophyse dilué dans le sérum physiologique provoquent dans les premières heures après l'injection de la céphalée, des nausées, des douleurs abdominales et des réactions thermiques de 38°8-39°.

Les transfusions du sang sous forme d'injections continues goutte à goutte avec le sang citraté ont déclenché des fièvres élevées et même un cas de mort a été noté (*Thèse de SALLET*). Chez une malade atteinte de goitre exophtalmique l'injection continue de 125 gr. de sang citraté a provoqué un frisson prolongé avec hyperthermie. La mort est survenue 24 heures plus tard.

ESSAIS D'INTERPRÉTATION

Comme cause des accidents thermiques on peut incriminer :

le médicament,
la maladie,
le mode d'injection,
l'excipient.

Le médicament.

a) Les accidents toxiques sont rarissimes lorsque au cours du traitement on se tient dans les limites des doses médicamenteuses usuelles. Une seule complication, la polynévrite, semble devoir être mise sur le compte de l'intoxication ; dans les deux formes : sensitive pseudo-tabétique et sensitivo-motrice, elle est apyrétique.

b) Les réactions d'intolérance individuelle au novarsénobenzène peuvent être fébriles. Elles sont souvent apyrétiques.

Les réactions d'intolérance sont divisées par M. TZANCK en trois catégories :

1) Les accidents immédiats du type humoral qui se manifestent par :

des vomissements,
de la diarrhée,
de la céphalée.

La crise nitritoïde appartient à ce groupe de faits. La fièvre est inconstante.

2) Les accidents médiats d'ordre vaso-moteur qui apparaissent vers le dixième jour du traitement. Ces accidents sont :

l'érythème du 9^e jour,
les ictères,
les purpura,
les néphropathies,
les méningites,
l'apoplexie séreuse.

Cependant, au cours des traitements massifs, on peut observer des accidents de même nature quoique plus discrets vers le cinquième ou sixième jour.

La fièvre est inconstante au cours de ces réactions.

3) Les accidents tardifs d'ordre tissulaire sont :

l'érythrodermie,
l'ictère,

les complications sanguines :

la purpura,
l'anémie,
l'agranulocytose.

Mais toutes ces réactions peuvent demeurer apyrétiques.

D'autre part, quand la fièvre existe, la dose du médicament ne peut jamais être directement mise en cause. On observe les mêmes courbes thermiques avec 0 gr. 75 de novarsénobenzène qu'avec 1 gr. 50.

La maladie.

Les réactions fébriles authentiques de la syphilis peuvent être distinguées en deux groupes indiscutables :

1) La réaction d'Herxheimer qui est une réaction immédiate et qui disparaît aux injections suivantes.

Elle est le plus souvent tout à fait apyrétique.

2) La rechute (système nerveux, foie, peau) se produit dans des circonstances précises ; elle peut être évitée par un traitement suffisamment actif.

Elle est, en règle, apyrétique comme la syphilis elle-même.

Il faut noter que les réactions s'observent également dans les périodes de latence absolue et presque aussi fréquemment.

Enfin, on observe les mêmes réactions en dehors de toute syphilis.

On voit combien la fièvre paraît demeurer indépendante du tréponème.

Le mode d'injection.

La constatation des réactions fébriles au cours des injections continues intra-veineuses, goutte à goutte, avec des substances diverses, semble permettre, dans un grand nombre de cas d'incriminer les modalités d'injection.

D'autre part, les chirurgiens, en pratiquant les instillations rectales en goutte à goutte du sérum chez leurs opérés, constatent une élévation thermique brutale, qui atteint quelquefois 40°, accompagnée d'accélération con-

sidérable du pouls. Il n'y a chez ces opérés aucune manifestation locale et la guérison se poursuit sans incidents dès la suppression des instillations.

Ce fait est un nouvel argument en faveur de notre hypothèse.

Excipient.

Le rôle de l'excipient comme cause des réactions thermiques a été relativement peu étudié. La constatation des réactions thermiques au cours des injections de diverses substances, diluées dans le sérum, ou au cours d'injection du sérum physiologique pur, permet de mettre en cause le sérum, quel que soit le mécanisme d'action.

OBSERVATIONS

OBS. 1. — M. B..., âgée de 24 ans, entre le 13 janvier 1938 dans le service. La malade présente un chancre de la langue dont le début remonte à 1 mois. Coexiste une adénopathie des ganglions rétro-maxillaires et de la chaîne cervicale postéro-supérieure. En même temps, on observe une plaque muqueuse de l'amygdale droite qui est tuméfiée, dure à la palpation et douloureuse ; sur la face externe de la grande lèvre droite une plaque érythémato-squameuse ; érosions multiples à la racine des grandes lèvres ; Roséole sur les flancs et face antérieure du thorax ; papules sur la face postérieure de l'avant-bras droit.

Etat général satisfaisant. T. A. 10 1/2-4. Réflexes rotuliens abolis, oculaires normaux.

Le 12 janvier, la malade est soumise au traitement massif de novarsénobenzène de 1 gr. 50 par injection intra-veineuse goutte à goutte. Après la première injection la température monte à 39°5 et la malade a un peu de diarrhée. Le 13 janvier, deuxième injection de 1 gr. 50 de novarsénobenzène ; la température reste normale. Le 14 janvier, la malade reçoit la troisième injection à la suite de laquelle la température atteint 38°4.

On institue le traitement bismuthique du 15 janvier au 19 mars. Le 19 mars on recommence une nouvelle série d'injections de novarsénobenzène. Après la première injection la température est à 38° ; après la deuxième injection à 38°8 ; après la troisième à 37°6. Absence d'autres réactions.

OBS. 2. — P. R..., âgé de 38 ans, entre le 10 janvier 1938 dans le service. Le malade présente une exulcération du sillon balano-préputial qui repose sur une base indurée. Le début remonte à 6 semaines. Coexiste une adénopathie inguinale bilatérale.

Etat général satisfaisant. T. A. 12-8. Pas d'albumine ni de sucre dans les urines.

On institue le traitement massif de 1 gr. 50 de novarsénobenzène par injection. La première injection se passe sans réaction thermique ; à la suite de la seconde injection la température s'élève à 38°2 ; au cours de la troisième injection la température monte à 40°. Le malade a très bien supporté les 3 injections sans autre trouble que ces réactions thermiques.

Obs. 3. — G. D..., âgé de 26 ans, pèse 62 kg., entre dans le service le 18 décembre 1937. Le malade présente un chancre double du frein dont le début remonte à 3 semaines.

Etat général bon. Urines normales. Ultra positif. B. W. positif.

Le malade est soumis au traitement massif de novarsénobenzène. La température reste normale après les deux premières injections de 1 gr. 50 chacune. A la troisième injection de la même dose de novarsénobenzène la température monte à 39°8 sans frissons ni autres réactions.

Obs. 4. — A. B..., âgée de 25 ans, entre dans le service le 17 octobre 1937. Deux mois auparavant un chancre de la grande lèvre droite avait été constaté à T... Aucun traitement n'avait été fait. Actuellement, le chancre est cicatrisé. Examen entièrement négatif à l'exception d'une volumineuse poche fluctuante sur la face latérale gauche du cou, qui semble être une adénite ramollie. On institue le traitement massif. Le 18 octobre, à la suite de la première injection de 1 gr. 50 de novarsénobenzène une vive réaction thermique de 40° se déclare, accompagnée de violents frissons et de diarrhée. Le lendemain, la malade va bien et a un grand appétit. Le 20 octobre, deuxième injection qui provoque une élévation thermique de 39°2 et des frissons. Le 21 octobre, repos, la malade va très bien. Le 22 octobre, troisième injection qui est mieux supportée que les précédentes et sans réaction thermique. B. W. négatif.

Le 27 janvier 1938, la malade entre dans le service pour une nouvelle série d'injections de novarsénobenzène. A la suite des deux premières injections, hyperthermie de 39°2 sans malaises. Après la troisième injection la température monte à 38°2.

OBS 5. — S. G..., âgée de 22 ans, pèse 60 kg., entre le 16 janvier 1938 dans le service. A l'examen, on constate une exulcération du clitoris légèrement induré ; des plaques muqueuses des petites lèvres ; une adénopathie inguinale ; des syphilides palmaires secondaires. L'examen de l'état général ne décèle rien d'anormal. T. A. : 12-7 1/2. Pas d'albumine ni de sucre dans les urines. La malade est soumise au traitement massif de 4 gr. 50 de novarsénobenzène en 3 injections intra-veineuses goutte à goutte. A la suite de chaque injection la malade fait une réaction thermique de 38°8 sans autres incidents.

OBS. 6. — B. L..., âgée de 28 ans, pèse 47 kg., entre dans le service le 14 mars 1938. L'accident primaire date de 1937. La malade a reçu plusieurs séries de novarsénobenzène et de Bivatol. Arrêt du traitement depuis 6 mois. La malade présente une alopecie depuis 1 mois, une laryngite qui date de 15 jours et une adénopathie inguinale bilatérale qui date de 15 jours. B. W. positif. Etat général satisfaisant. T. A. 13-8. Urines normales.

On institue le traitement massif de 1 gr. 50 de novarsénobenzène par injection. La malade supporte admirablement bien les injections mais elle fait après la première injection une élévation thermique de 39° ; après la seconde la température est à 38°3 ; température normale après la troisième injection.

OBS. 7. — L. R..., âgé de 46 ans, entre le 30 avril 1938 dans le service. Le malade présente lors de son hospitalisation une exulcération sur la face latérale gauche du fourreau de la grandeur d'une pièce de 50 centimes, la base est indurée. D'autre part, il existe une adénopathie inguinale droite qui est indolente. Ultra négatif, mais le malade dit avoir appliqué de la teinture d'iode dans les jours précédents. B. W. positif. L'examen général décèle un léger subictère ; urines normales. T. A. 10-6.

Le 3 mai, le malade est soumis au traitement massif goutte à goutte de 75 cgr. de novarsénobenzène par jour pendant 3 jours.

A la suite de la première injection le malade a eu un léger frisson et une température de 38°2. Les deux autres injections ont été supportées sans fièvre ni malaise.

Le 10 mai, on commence une nouvelle série d'injections. Après

la première injection le malade est apyrétique. Au cours de la seconde une réaction de 39°6 se produit. Après la troisième, la température reste normale.

OBS. 8. — H. E..., âgée de 49 ans, entre le 10 octobre 1937 dans le service. La malade présente d'énormes syphilides papulo-hypertrophiques intertrigo-plantaires. Il existe également une infiltration des cordes vocales. L'examen général révèle une hépatomégalie légère. La malade est manifestement éthylique. La malade est soumise au traitement massif goutte à goutte de 1 gr. 50 de novar. par injection. La première injection provoque une fièvre de 40°, des frissons et de la diarrhée. Après la seconde injection, la température est de 38°. Après la troisième injection, la réaction fébrile est minime. L'état général est excellent et les lésions cutanées et muqueuses disparaissent avec une extraordinaire rapidité.

OBS. 9. — T. D..., âgé de 53 ans, entre le 25 février 1938 dans le service. Le malade présente une exulcération sur la face ventrale de la verge dont le début remonte à quelques jours. Ultra positif. B. W. négatif. Bon état général. T: A 13-8. Urines normales. Le malade est soumis au traitement massif goutte à goutte de 1 gr. 50 de novar. par injection. Dès le début de la première injection, le malade est agité, a des vomissements et se plaint d'une céphalée extrêmement vive ; la température est de 39,4. Cette réaction est beaucoup plus violente que celle que l'on observe d'habitude et force à interrompre l'injection. Or, il n'a pénétré à ce moment dans la veine du patient qu'une dose très faible de produit : 15 à 20 cgr. à peine. Comme les phénomènes réactionnels se sont rapidement amendés après l'interruption de l'injection, on fait le lendemain une seconde tentative qui déclenche les mêmes incidents alors qu'il n'avait été injecté qu'une dose aussi faible que la première fois. On interrompt le traitement.

OBS. 10. — G. R..., âgé de 24 ans, entre le 5 mars dans le service. Le malade présente une petite exulcération du prépuce qui repose sur une base indurée. Le début de l'accident remonte à 6 semaines. Il existe une adénopathie inguinale bilatérale bien limitée et indolente. L'examen général ne décèle rien d'anormal. Pas d'albumine

ni de sucre dans les urines. Ultra positif. B. W. positif. Le malade est soumis au traitement massif goutte à goutte de 1 gr. 50 de novar. par injection. Des réactions avec manifestations digestives (vomissements, diarrhée) sont notées à la suite des deux premières injections. Une réaction thermique à 39° est observée après la première injection. Les deux autres sont apyrétiques. Le malade est soumis au traitement bismuthique. Celui-ci est terminé le 12 mai. Des prises de sang ont été faites régulièrement chaque semaine. Première prise de sang négative le 2 mai. Le 20 mai, le malade est de nouveau hospitalisé pour subir une deuxième série d'injections de novar. Le malade reçoit les 20, 21 et 22 mai une injection de 75 cgr. goutte à goutte chaque jour pendant ces trois jours. Les injections sont très bien supportées ; une légère hyperthermie de 38°1 est notée au cours de ces injections.

Obs. 11. — A. G..., âgé de 20 ans, s'est fait hospitaliser le 30 avril pour un phimosis. 15 jours avant son entrée dans le service il a présenté un écoulement qui depuis a tendance à régresser. Mais deux ulcérations sont apparues sur la face gauche et droite du sillon balanopréputial. Le phimosis empêche le décalotement mais sous les téguments on perçoit nettement deux zones indurées correspondant aux deux exulcérations. Dans l'aîne droite existe une grosse adénopathie. L'ultra est impossible à pratiquer. B. W. positif. Le malade est soumis au traitement massif goutte à goutte de 75 cgr. de novar. par jour pendant 3 jours. A la suite de la première injection apparaît une Roséole, traduction d'une réaction de Herxheimer précoce, et une température de 39°. Les deux autres injections sont supportées sans fièvre.

Le 11 mai, deuxième série d'injections. On ne constate aucune réaction au cours des trois injections.

Obs. 12. — E. A..., âgé de 28 ans, est hospitalisé le 15 avril pour une exulcération de la face ventrale de la verge s'accompagnant de phimosis. La base de l'exulcération est indurée. Il coexiste une adénopathie bilatérale. Ultra positif. B. W. positif. L'état général est satisfaisant. T. A. 11-7. Pas de sucre, ni d'albumine dans les urines. Le traitement massif goutte à goutte de 75 cgr de novar. par jour est institué. Après la première injection on note une forte réaction.

thermique de 40° s'accompagnant de coliques abdominales et d'une diarrhée abondante. A la suite de la deuxième injection, mêmes symptômes digestifs, moins intenses, et température de 38° . La troisième injection est supportée sans fièvre ni malaises. Le 10 mai, on recommence une nouvelle série d'injections. La première injection est mal supportée et s'accompagne d'une réaction thermique importante de 40° avec frissons, abattement du malade est somnolence. Le traitement est interrompu.

Obs. 13. — B. A..., âgé de 24 ans, est hospitalisé le 23 avril 1928 pour une exulcération du sillon balano preputial ; celle-ci repose sur une base indurée. Il existe une adénopathie inguinale droite indolente.

L'ultra et négatif. B. W. négatif.

En raison des caractères cliniques de l'exulcération et de l'adénopathie et malgré la négativité de l'examen ultro-microscopique et de l'examen du sang, le malade est mis au traitement massif d'arsénobenzène. La première injection de 0 gr. 75 de novarsénobenzène pratiquée le 26 avril est bien supportée avec une température normale. Au cours de la seconde injection la température monte à $40^{\circ}3$; le malade a des coliques abdominales et de la diarrhée. On laisse le malade un jour au repos. La troisième injection est faite avec un jour d'intervalle, le 29 avril ; elle est bien supportée sans fièvre ni autres troubles. Le 30 avril, l'examen du sang est négatif mais le malade présente au niveau des deux bras un exanthème constitué de petits éléments maculeux de la grosseur d'une lentille. Le malade est apyrétique. L'exanthème disparaît en deux jours. Le 7 mai, on recommence une nouvelle série d'injections de 0 gr. 75 de novarsénobenzène par injection. La première injection provoque une élévation de la température à $38^{\circ}3$. Les deux injections suivantes ne provoquent pas de réactions thermiques.

Obs. 14. — H. R..., âgé de 21 ans, est hospitalisé le 2 mai 1938 pour un léger phimosis s'accompagnant d'une adénopathie inguinale droite douloureuse. L'examen montre une ulcération de la face dorsale du prépuce. L'Ultra est négatif. B. W. positif. L'état général est bon. T. A. 10-7 au Vaquez. Urines normales Dans les antécé-

dents il faut noter une blennorragie apparue trois semaines avant l'entrée du malade dans le service.

On institue le traitement massif de 0 gr. 75 de novarsénobenzène par jour, pendant trois jours.

Le 5 mai, on fait la première injection. La température monte à 38°2. Au cours de la seconde et troisième injections, la température reste normale.

Le 13 mai, on commence une deuxième série d'injections. Au cours de trois injections de 0 gr. 75 de novarsénobenzène, le malade a une température de 38° sans autres malaises.

On institue le traitement bismuthique. Le 22 mai, le malade est de nouveau hospitalisé pour un ictère très léger sans décoloration des matières, avec présence de sels et pigments biliaires, ainsi que l'urobiline dans les urines.

Le malade est mis à la diète et on lui prescrit l'uroformine. La médication bismuthique n'est pas interrompue.

Le 29 mai, le subictère est disparu et le malade sort de l'hôpital.

Obs. 15. — T. Z..., âgé de 30 ans, entre le 12 avril 1937 dans le service. Le malade présente un chancre du fourreau. Ultra positif. B. W. positif.

Etat général satisfaisant. Urines normales.

On institue le traitement progressif de novarsénobenzène. Les injections de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45 se passent sans fièvre ni malaises. L'injection de 0 gr. 60 provoque un frisson violent et une température de 39°5. On interrompt le traitement.

Obs. 16. — P. F..., âgé de 33 ans, présente un chancre sur la face dorsale de la verge. Il supporte parfaitement deux injections de 1 gr. 50 de novarsénobenzène, mais le troisième jour un subictère apparaît. La troisième piqûre n'est pas pratiquée. Dans la nuit apparaît une crise comitiale, puis un état de mal s'installe, la température atteint 40° et la mort survient cette nuit même.

OBSERVATION 17, publiée par M. OKINCZYC.

(« Mémoires d'Académie de chirurgie »)

Une jeune femme entre dans le service, dans la soirée du 28 février 1936, pour des douleurs abdominales survenues brusquement après un retard de règles.

Le chirurgien de garde conclut de son examen qu'il s'agit d'une grossesse intra-utérine avec menace d'avortement et s'abstient.

M. OKINCZYC constate le 1^{er} mars une grossesse ectopique et opère la malade.

L'opération a été facile rapide, sans incidents.

On administre à la malade aussitôt après l'intervention, un litre de sérum physiologique sous la peau et 500 cm³ de sérum en goutte à goutte par voie rectale.

Le soir, la température est à 37°, mais la malade paraît assez fatiguée.

Le lendemain matin la température s'élève à 39°6, le pouls est à 110, la langue sèche. Pas de vomissements, le ventre est souple.

Dans l'après-midi, on renouvelle l'injection de sérum : 500 cm³ sous la peau et 500 cm³ par voie rectale.

Le soir, la température se maintient à 39°5, le pouls monte à 120.

Le lendemain matin après une mauvaise nuit, la malade paraît mieux, la température est tombée à 37°4, le pouls est revenu à 90.

Mais, malgré le sérum, les urines émises ne sont que de 500 cm³ et le teint reste pâle.

On fait une nouvelle injection de 500 cm³ de sérum sous la peau et 500 cm³ de sérum rectal.

A peine l'injection de sérum est-elle terminée que la malade a un frisson et la température s'élève à 40°6, le pouls est à 140.

La malade est agitée et pâle.

On supprime le sérum et, en deux jours, tout rentre dans l'ordre.

CONCLUSIONS

1. — Les réactions fébriles ont été observées depuis le début de l'emploi des médications chimiques.

2. — Ces réactions ont été attribuées à l'origine à une action propre (intoxication) de la substance active injectée.

3. — Ultérieurement, ces réactions ont été attribuées à une exaltation de la virulence microbienne.

4. — Les réactions individuelles des sujets en traitement (intolérance) qui expliquent la majeure partie des accidents de la chimiothérapie peuvent également être invoquées pour expliquer la réaction thermique.

5. — Le mode d'injection (qualités de l'excipient, rythme des injections, voie d'injection, etc..), dont le rôle avait été moins étudié, mérite d'être discuté attentivement.

6. — L'examen méthodique de plus de 200 observations nous permet de montrer que la fièvre est une réaction inconstante et imprévisible quel que soit l'état du malade, la forme de sa syphilis, la dose médicamenteuse.

7. — En effet, la forme de la courbe thermique ne peut être définie par aucune loi. Les types que nous avons décrits sont, en réalité, de fréquence assez comparable et, semble-t-il, ne paraissent constituer que des formes schématiques de très nombreux aspects possibles.

8. — Il n'y a pas de lien constant entre la dose de médicament et la réaction thermique : une dose minime de novarsénobenzène peut provoquer une forte réaction thermique, une dose très forte une réaction insignifiante.

9. — Il n'y a pas de lien constant entre la fièvre et la maladie. La réaction d'Herxheimer la plus authentique peut être apyrétique.

10. — Il n'y a pas de lien constant entre la fièvre et les manifestations d'intolérance.

Les réactions les mieux caractérisées peuvent être apyrétiques.

11. — Il n'y a pas de lien constant entre la fièvre et les modalités d'injection mais au moins il est hors de doute que celles-ci sont responsables d'un grand nombre d'accidents thermiques.

Des arguments démonstratifs sont fournis par les réactions fébriles observées après instillation goutte à goutte des produits les plus divers (*Thèse de SALLET*), mieux encore par l'instillation goutte à goutte faite par voie rectale (fièvre de sérum des chirurgiens).

EN RÉSUMÉ :

Ce n'est que dans les cas exceptionnels qu'on pourra préciser l'origine d'une réaction thermique, c'est-à-dire lorsque un cortège important de symptômes de nature bien définie pourra orienter d'une manière précise l'interprétation. Dans le plus grand nombre des cas, la fièvre apparaît presque comme un épiphénomène et l'ensemble des recherches et des observations portant sur les instillations veineuses goutte à goutte conduit plutôt à penser qu'il s'agit bien souvent d'une réaction banale liée bien

plus ou mode d'injection et à l'excipient qu'au médicament ou à la maladie.

Isolée, la fièvre au cours d'une médication chimique ne peut permettre aucune interprétation pathogénique.

VU : *Le Doyen* VU : *Le Président de la Thèse,*

TIFFÉNEAU GOUGEROT

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

TZANCK (A.), MOLINE (R.), PANTRAT. — Arsénothérapie massive par installations intra-veineuses goutte à goutte. *Soc. française de dermatologie*, 8 décembre 1937.

TZANCK, DUPERRAT, LEWI (S.). — Arsénothérapie massive par instillations intra-veineuses goutte à goutte (Technique). *Soc. française de dermatologie*, 9 décembre 1937.

TZANCK, DUPERRAT et LEWI. — La médication arsenicale massive. Son intérêt en tant que traitement d'épreuve. *Soc. française de dermatologie*, mars 1938.

TZANCK et FERROIR. — Intolérances multiples au novarsénobenzol caractérisés par des signes cutanés, hépatiques et sanguins. *Soc. française de dermatologie*, 6 juin 1936.

TZANCK. — Les accidents de la chimiothérapie. *Progrès médical*, 2 avril 1938.

MILIAN. — Courbes thermiques et réactivation thérapeutique de la syphilis. *Soc. française de dermatologie*, 9 décembre 1937.

CHEVALLIER (Paul) et BERNARD. — Méthode de Pollitzer dans le traitement de la syphilis. *Société de thérapeutique*, avril 1932.

SPITZER. — Le traitement de la syphilis par la méthode de Pollitzer. *Thèse de Paris*, 1933.

SALLET (J.). — Injections continues intravasculaires en physiologie et en thérapeutique. Application au traitement des états de choc par l'adrénaline. *Thèse de Paris*, 1936.

OKINCZYK (J.). — Syndrome hyperthermique et sérum physiologique. *Mémoire d'Académie de chirurgie*, avril 1936.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	11
Technique et indications de l'arsénothérapie massive intra- veineuse par instillation goutte à goutte :	13
Technique	13
Indications	14
Choix des malades	15
Effets sur la syphilis	16
Courbes thermiques	17
Incidents et accidents	18
Hors la fièvre	18
La fièvre	19
La fièvre dans les injections massives non arsenicales	22
Essais d'interprétation	24
OBSERVATIONS	28
CONCLUSIONS	36
BIBLIOGRAPHIE	39

